

Version imprimable du Thésaurus National de Cancérologie Digestive

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : Cancer de l'estomac

Date de cette version :

09/12/2007

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau



2. Cancer de l'estomac

2.1. Introduction

Modifié le : 20/08/2007

L'adénocarcinome de l'estomac est une tumeur dont le centre est à plus de 2 centimètres en dessous de la jonction oeso-gastrique. On doit ainsi le distinguer des cancers du cardia.

Bien que son incidence soit en diminution, le cancer de l'estomac était en 2000 le deuxième cancer digestif en France avec 7000 nouveaux cas par an [1]. Le pronostic est sombre, puisque la survie globale, fonction du stade de la tumeur [2] est de 10 à 15% à 5 ans.

Classification UICC 2002 (6° Edition).

T : Tis : Tumeur intra-épithéliale

T1 : Tumeur limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse (cancer superficiel)

T2a : Tumeur étendue à la musculuse

T2b : Tumeur envahissant la sous-séreuse

T3 : Tumeur envahissant la séreuse

T4 : Tumeur envahissant les organes de voisinage

N : N0 : pas d'envahissement ganglionnaire

Nx : ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés

N1 : 1 à 6 ganglions régionaux métastatiques

N2 : 7 à 15 ganglions régionaux métastatiques

N3 : Plus de 15 ganglions régionaux métastatiques

M : M0 : Pas de métastase

M1 : Métastase à distance (dont ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques, para-aortiques, sus-claviculaires)

Stades :

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade IA : T1N0M0

Stade IB : T1N1M0

T2a/bN0M0

Stade II : T1N2M0

T2a/bN1M0

T3N0M0

Stade IIIA : T2a/bN2M0

T3N1M0

T4N0M0

Stade IIIB : T3N2M0

Stade IV : T4 N1,2,3 M0

T1,2,3 N3 M0

Tous T, tous N, M1

2.2. Explorations pré-thérapeutiques

Modifié le : 21/08/2007

L'incidence de l'adénocarcinome gastrique est élevée chez les personnes âgées. Le bilan pré-thérapeutique doit être adapté à l'état général et aux propositions thérapeutiques évaluées comme adaptées à l'âge.

2.2.1. Bilan d'extension

REFERENCE

- Endoscopie œsogastrique : indispensable pour le diagnostic positif, les biopsies et les mesures de distances de la tumeur par rapport au cardia et au pylore (accord d'experts). Cinq à 8 biopsies doivent être faites sur les anomalies de relief muqueux et atteindre autant que possible la sous-muqueuse. Dans la forme linitique les biopsies endoscopiques ont une sensibilité de seulement 50% [3].
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : il est utile pour le bilan de résecabilité et la recherche de métastases hépatiques et pulmonaires (**niveau de la recommandation : grade C**). Il peut être utile pour le centrage d'une radiothérapie post-opératoire. Ses performances pour préciser l'extension ganglionnaire et pariétale sont inférieures à celles de l'échoendoscopie.
- L'échoendoscopie : Elle est utile :
 - en cas de suspicion de linite avec hypertrophie des plis gastriques sans histologie positive (**niveau de la recommandation : grade C**).
 - pour évaluer l'extension des lésions sur l'œsophage, le pylore et le duodénum en cas de linite.
 - pour évaluer les tumeurs superficielles afin de déterminer les indications de mucosectomie.
 - déterminer le stade d'une tumeur non métastasée toutes les fois que le malade est un candidat potentiel à un traitement néoadjuvant (accord d'experts). Le scanner doit être réalisé en première intention. Il permet de sélectionner les malades à confier à l'échoendoscopiste à savoir les tumeurs non métastatiques sans extension locale importante évidente (extension organe de voisinage, ascite périgastrique ...). Cette échoendoscopie doit être réalisable dans des délais raisonnables (moins de 2 semaines), dans le cas contraire un traitement néoadjuvant type MAGIC (cf chapitre IV C) peut être proposé sur les données du scanner.

ALTERNATIVES

- TOGD : sa réalisation ne doit pas être systématique (accord d'experts). Sa valeur diagnostique s'efface derrière celle de l'écho endoscopie pour le diagnostic des limites. Il est cependant admis qu'il peut être utile, d'après certaines équipes, pour la localisation haute des tumeurs gastriques et pour le centrage d'une radiothérapie post-opératoire.
- Echographie abdominale : elle ne doit pas être systématique. Elle peut aider à caractériser des images hépatiques dépistées au scanner (accord d'experts). Elle peut mettre en évidence des signes directs (nodules) ou indirects (minimes épanchements péritonéaux) de carcinose.
- IRM : elle n'est pas indiquée dans le bilan d'extension loco régionale (**niveau de la recommandation : grade C**) mais peut aider au diagnostic de lésions non caractéristiques au scanner.
- Laparoscopie exploratrice : elle peut être utile en cas de tumeur volumineuse dont la résecabilité est douteuse sur le scanner, pour diagnostiquer une carcinose péritonéale limitée ou de petites métastases hépatiques périphériques (**niveau de la recommandation : grade C**). Cependant la littérature ne conduit pas, faute de preuve formelle de son utilité, à la rendre systématique.
- Tomographie par Emission de Positons (TEP) : sa place dans la prise en charge des adénocarcinomes gastrique n'est pas définie et sa prescription doit être discutée au cas par cas.
- Marqueurs tumoraux : aucune étude méthodologiquement correcte n'a été réalisée sur l'utilité du dosage des marqueurs tumoraux. Leur dosage est optionnel lorsqu'ils peuvent être utiles à l'évaluation d'une thérapeutique (accord d'experts).

2.2.2. Prédispositions familiales

- La survenue d'un adénocarcinome gastrique avant 40 ans justifie une consultation d'oncogénétique. L'adénocarcinome gastrique appartient au spectre des cancers du syndrome HNPCC. Il fait aussi partie du phénotype de la polypose adénomateuse familiale, du syndrome de Peutz-Jeghers et de la polypose juvénile.
- Certaines formes familiales de cancers gastriques doivent faire rechercher, dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique, une mutation du gène de la E-Cadherine. Les « cancers gastriques diffus héréditaires » sont liés à une mutation germinale de l'anti-oncogène CDH1 avec perte de fonction de la protéine E-Cadherine. Le diagnostic doit être évoqué lorsqu'il existe dans une famille au moins 2 cas de cancer gastrique de type diffus chez des apparentés au premier ou au deuxième degré, dont un cas diagnostiqué avant 50 ans, ou bien 3 cas chez des apparentés de premier ou deuxième degré quel que soit l'âge [4]. Le mode de transmission est autosomique dominant. En cas de « cancers gastriques diffus héréditaires » avec mutation confirmée de l'anti-oncogène CDH1, une gastrectomie totale prophylactique peut être proposée dès l'âge de 20 ans chez les porteurs sains de la mutation [5]. Si la chirurgie est refusée, une chromo-endoscopie sera proposée annuellement dès l'âge de 20 ans. Le risque élevé de cancer du sein associé justifie également une

surveillance par mammographie.

- En dehors des syndromes génétiques décrits ci-dessus s'il existe d'autre(s) cas de carcinome gastrique dans la famille : gastroscopie avec biopsies à la recherche d' *Helicobacter pylori* et éradication éventuelle chez les apparentés au premier degré.

2.3. Bilan pré-opératoire

Modifié le : 21/08/2007

2.3.1. Bilan d'opérabilité

- Une évaluation cardiologique (ECG, échocardiographie), pulmonaire (EFR) ou nutritionnelle (pourcentage d'amaigrissement, bilan biologique comportant protidémie et albuminémie) peut être nécessaire en fonction du terrain du patient.
- Bilan complémentaire : si une chimiothérapie cardiotoxique (Epirubicine, 5-FU) est envisagée, une consultation en cardiologie peut être utile, en fonction du terrain et des antécédents du patient. Un examen neurologique non spécialisé est nécessaire avant l'administration de cisplatine ou d'Oxaliplatine (risque de neuropathie). Le bilan biologique vérifie l'absence de contre-indication à l'administration de cisplatine (clairance de la créatinine).

2.3.2. Critères de résécabilité

La résécabilité d'une tumeur gastrique est fonction de son extension locale (stade T) et à distance. Si l'extension à distance est un critère de non résécabilité (M1, N3), pour un même stade T, la résécabilité d'une tumeur est variable.

- En théorie tous les stades T1, T2 et T3 sont résécables. Un cancer de l'estomac envahissant le duodénum ou l'œsophage par continuité garde sa classification T. Ainsi un cancer T2 ou T3 qui franchit le pylore ou la jonction oeso-cardiale peut rester classé T2 ou T3. Si l'extension de la résection vers l'œsophage est en général facile, la résection duodénale pourrait imposer la duodéno-pancréatectomie-céphalique. Cette résection large n'est pas proposée à tous les malades (âge, état général, envahissement ganglionnaire associé).
- Certains cancers T4 sont résécables. L'extension limitée au côlon transverse, à la queue du pancréas, à la rate, au lobe gauche du foie ne présente pas de difficultés majeures pour la résection. Une extension rétro-péritonéale plus importante (aorte, pédicule rénal ...), ou vers la racine du mésentère, un envahissement du corps et de la tête du pancréas vont faire considérer la tumeur comme non résécable.

2.4. Traitements

Modifié le : 28/10/2007

2.4.1. Résection chirurgicale

Les exérèses par voie laparoscopique ne peuvent s'envisager que dans le cadre d'études prospectives (accord d'experts).

2.4.1.1. Etendue de l'exérèse

- Pour les cancers de l'antra non linitiques une gastrectomie des 4/5 est suffisante [6, 7] (**niveau de la recommandation : grade A**). La ligne de section va du bord droit de la jonction oesogastrique sur la petite courbure à la terminaison de l'arcade gastro-épiploïque sur la grande courbure. La marge de sécurité macroscopique in situ, doit être au moins de 5 centimètres.
- Pour les linites antrales la gastrectomie totale est le traitement de référence. La marge de résection duodénale doit être de 1 centimètre sur pièce fraîche.
- Pour les cancers proximaux la gastrectomie totale est préférable à la gastrectomie polaire supérieure (accord

- d'experts)
- Pour les cancers du corps gastrique la gastrectomie totale est l'intervention de référence.
 - Pour le curage ganglionnaire qui accompagne le traitement des cancers de la grosse tubérosité suspects d'être cotés T3 ou T4 une splénectomie doit être discutée (accord d'experts).
 - Pour les cancers envahissant les organes de voisinage l'exérèse, si elle est réalisée, doit être monobloc sans dissection ni rupture de la pièce.
 - La chirurgie palliative de l'estomac ne doit s'envisager, en réunion de concertation pluridisciplinaire, que pour les tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez des malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois). La gastrectomie est préférable à la dérivation toutes les fois qu'elle est techniquement possible. Dans les autres cas les traitements endoscopiques et/ou médicaux doivent être discutés.
 - Pour les cancers localement évolués, de résection macroscopiquement incomplète, les résidus macroscopiques doivent être clippés pour faciliter une éventuelle irradiation postopératoire.
 - Pour les cancers présentant des métastases hépatiques la résection de celles-ci doit être discutée au cas par cas selon les possibilités techniques, le bilan des lésions, l'état général du malade et uniquement si la totalité des métastases est résécable. Si le malade est laparotomisé (ou en cas de laparoscopie diagnostique) un contrôle anatomopathologique est indispensable pour les métastases non résécables. Les métastases ovariennes doivent être réséquées si une gastrectomie est réalisée (accord d'experts).
 - Rétablissement de la continuité : quelle que soit la gastrectomie réalisée il n'y a aucun standard de rétablissement de continuité. Celui-ci est laissé au libre choix du chirurgien.
 - Le statut nutritionnel des malades traités pour cancer gastrique doit être amélioré ou préservé pendant toute la prise en charge. Une alimentation entérale artificielle par sonde ou jéjunostomie est une option préférable à la nutrition parentérale qui n'est envisageable que dans la période péri-opératoire.

2.4.1.2. Etendue du curage

REFERENCE.

Le curage minimum doit être D1 c'est-à-dire comporter l'exérèse des ganglions périgastriques. Le contrôle qualité du curage par l'anatomopathologiste est supposé positif si un minimum de 15 ganglions sont analysés dans un curage annoncé D1 et 25 ganglions dans un curage annoncé D2.

La valeur thérapeutique de l'étendue du curage reste controversée. L'allongement de la survie par le curage D2 par rapport au curage D1, suggéré par des études non randomisées, n'est pas démontré [8, 9, 10, 11, 12, 13] mais le contrôle de qualité de la principale étude montre un non-respect du curage théorique dans 84% des cas [14]. Suivant les études, les patients N2 [12] ou T3 [13] pourraient bénéficier d'un curage D2 dont la surmortalité et la surmorbidity sont liées à la spléno-pancréatectomie associée.

ALTERNATIVE.

Une alternative raisonnable (accord d'expert) et logique est donc d'effectuer un curage D1 associé à un curage pédiculaire (artères hépatique commune, gastrique gauche et splénique proximale). Cette extension correspond à un curage D2 pour les cancers de l'antrum. Si ce curage sans spléno-pancréatectomie est réalisé pour un cancer du corps ou du tiers supérieur de l'estomac il est admis de le nommer curage D1,5. Une réduction de la morbidité est observée avec cette technique [15]. La spléno-pancréatectomie qui complète le curage standard recommandé et en fait un véritable curage D2, n'est à discuter que pour les cancers de la grosse tubérosité suspects d'être T3 ou T4 (accord d'experts). Les adénopathies rétropancréatiques envahies sont cotées comme des métastases viscérales dans la dernière classification UICC et ne rendent donc pas licite la spléno-pancréatectomie.

2.4.1.3. Anatomopathologie

2.4.1.3.1. Assurance qualité de l'exérèse chirurgicale

- Les gastrectomies pour cancers font parti des interventions soumises au principe des quotas de l'Inca qui régissent les actes de chirurgie oncologique digestive.
- Etudes des marges proximales, radiaires et distales : la méthode de mesure des marges proximales et distales doit être homogène pour un même centre et précisée dans le compte rendu. Les marges radiaires intéressent surtout la distance entre tumeur et tissu adipeux non péritonisé (ligament gastro-splénique, gastro-hépatique ou gastro colique), elles sont au mieux mesurées microscopiquement après

repérage à l'encre de chine de la limite de résection. L'analyse extemporanée d'une coupe chirurgicale impose des prélèvements sur la totalité de la circonférence gastrique, duodénale ou oesophagienne.

- Etude du curage ganglionnaire : un minimum de 15 ganglions doit être analysé dans un curage D1 et 25 ganglions dans un curage D2 [10].

Les techniques d'analyse du ganglion sentinelle et la recherche de micrométastases n'ont pas actuellement de validation autorisant leur utilisation systématique ou leur prise en compte en pratique courante.

2.4.1.3.2. Compte rendu anatomopathologique

Il doit comporter au moins :

- Les données macroscopiques avec la technique utilisée pour la mesure des marges de résection.
- La classification histologique de Lauren et/ou la classification OMS (cf [Tableau 1](#))
- L'existence ou l'absence d'emboles lymphatiques, vasculaires ou périnerveux.
- Les précisions sur l'extension pariétale et ganglionnaire (nombre de ganglions envahis/nombres de ganglions analysés) permettant de déterminer la classification T et N.
- Les précisions sur le stroma tumoral qui doit être qualifié de fibreux, lymphoïde ou inflammatoire à polynucléaires.
- Les précisions sur les marges de résection permettant de qualifier l'exérèse de microscopiquement complète (R0) ou microscopiquement incomplète (R1) ou macroscopiquement incomplète (R2) avec l'aide des données du compte rendu opératoire.
- Les données de l'analyse des éventuelles biopsies de sites métastatiques suspectés permettant la classification M.

2.4.2. Traitements endoscopiques

- La mucosectomie endoscopique est un traitement alternatif (accord d'experts) pour les cancers superficiels respectant la muscularis mucosae (T1). Elle impose une évaluation par échoendoscopie avec minisonde et une discussion multidisciplinaire pour évaluer le rapport bénéfice-risque de cette technique par rapport à une exérèse chirurgicale.
- Les traitements endoscopiques palliatifs (prothèses, destruction laser ou Argon) sont possibles sur les formes non opérables (accord d'experts).

2.4.3. Traitements néo-adjuvants et adjuvants

- La chimiothérapie péri opératoire des formes résécables est une **REFERENCE (niveau de la recommandation : grade A)** depuis la publication de l'essai MAGIC [16]. Les critères d'inclusion de cette étude comportaient simplement le fait que les tumeurs étaient supposées de stade II ou plus (mais non métastatiques) sur des données endoscopiques et tomodensitométriques sans échoendoscopie. La chimiothérapie utilisée était l'association Epirubicine-Cisplatine-5FU (ECF), le protocole prévoyait 3 cures préopératoires et 3 cures post-opératoires. Cinq cent trois malades atteints d'adénocarcinomes gastrique (74%), cardiaque (12%) ou du bas œsophage (14%) ont été randomisés entre le bras investigationnel décrit ci-dessus et la chirurgie seule. La chirurgie requise était standard. Le curage souhaité était au moins D1. Le tableau des résultats fait état de curage D1 dans 20% des cas, D2 dans 42%, 15% des tumeurs n'étaient pas réséquées, 20 % l'étaient de façon palliative et 3% des données non exploitables. Le nombre des ganglions réséqués n'est jamais précisé dans l'article. La toxicité de la chimiothérapie comportait comme attendu avec un ECF 3 à 28% de toxicité hématologique grade III-IV. Quarante deux pour cent des malades ont eu l'ensemble du protocole. Les résultats décrits dans cet article confirment les données des présentations ASCO à savoir le down staging sur le T et le N, l'absence de surmorbidity ou surmortalité dans le groupe chimiothérapie péri opératoire. La survie sans maladie et la survie globale étaient améliorées par la chimiothérapie périopératoire. Le taux de survie à 5 ans était de 36,3% pour le groupe chimiothérapie péri opératoire versus 23% pour le groupe contrôle. Le bénéfice semblait s'appliquer à toutes les tranches d'âge et d'état général, les 2 sexes, et toutes localisations. Aucune étude de sous groupes concernant soit le stade soit le nombre de cures reçues n'a été faite. L'étude FNLC-FFCD communiquée à l'ASCO 2006 sur l'intérêt de la chimiothérapie par 5FU-Cisplatine périopératoire des cancers de l'estomac et du cardia conforte la conviction

- de l'intérêt de cette stratégie [30]. Cette publication renforce la recommandation de présenter les malades en réunion de concertation multidisciplinaire dans la période préopératoire.
- La chimiothérapie néo-adjuvante des formes localement évoluées non résécables n'est pas validée par la littérature mais les études de phase II dans ce domaine et les résultats dans les formes localisées autorisent un accord d'expert pour la proposer.
 - Les chimiothérapies adjuvantes à la résection testées jusqu'à présent sont inefficaces [17, 18, 19].
 - La chimiothérapie intra-péritonéale per-opératoire ou postopératoire immédiate n'est pas validée pour les formes résécables et doit faire l'objet d'essais.
 - La radiothérapie pré, per ou post-opératoire est inefficace.
 - Les immunothérapies adjuvantes à la résection testées jusqu'à présent ne sont pas validées (**niveau de la recommandation : grade C**).
 - La radiochimiothérapie adjuvante s'est montrée efficace dans l'étude de phase III de MacDonald et al [20] (**niveau de la recommandation : grade B**). Celle-ci testait une chimiothérapie (FUFOL) encadrant une radiochimiothérapie (FUFOL + 45 Gy) et mettait en évidence une efficacité, en terme de survie sans récurrence (48 vs 31 %) et survie globale (50 vs 41 %) à 3 ans. Deux tiers des malades étaient classés T3 ou T4 et 85% étaient N+. La critique principale de cet essai portait sur le curage ganglionnaire qui était D0 dans 54% des cas. L'analyse multivariée réalisée secondairement sur la population de l'essai par Hundahl et al [21] n'a pas retrouvé d'interaction entre l'effet favorable du traitement adjuvant et le type de curage ganglionnaire. Cependant, la puissance statistique de cette analyse était faible, en raison du petit nombre de curages D2. Ces critiques limitent pour beaucoup d'experts l'applicabilité de la radiochimiothérapie adjuvante à la résection et il semble logique de la proposer comme **REFERENCE** en cas de curage D0 ou d'envahissement N2 et N3 si le curage est D1 ou D2 pour les malades discutés en RCP en post-opératoire. Cette radiochimiothérapie peut être considérée comme une **ALTERNATIVE** chez ces malades dans le cas d'un envahissement N1 avec un curage satisfaisant en bon état général et nutritionnel. Par ailleurs, la toxicité du protocole a été relativement sévère : 54% de toxicité hématologique grade 3 ou 4 et 33% de toxicité digestive grade 3 ou 4. Cela pousse à améliorer les modalités de ce traitement, pour le rendre moins toxique et au moins aussi efficace. Une étude rétrospective a suggéré que le remplacement du FUFOL par le LV5FU2 simplifié réduisait la toxicité [22]. Le statut nutritionnel du malade est d'importance majeure pour la tolérance de la radiochimiothérapie adjuvante. Ce traitement ne doit être proposé que chez des malades non dénutris, ayant un apport quotidien d'au moins 1 500 Kcal/24h [23]. L'article de Caudry et al [24] fait le point sur les volumes cibles de la radiothérapie.

2.4.4. Chimiothérapies palliatives : principaux protocoles

2.4.4.1. P

- L'ECF associant Epirubicine, Cisplatine et 5-FU continu [25, 26, 27] est un schéma de référence en dépit de son maniement difficile (perfusion continue de 5-FU pendant 20 semaines). Les taux de réponse sont compris entre 40 et 50% mais le bénéfice en terme de survie est faible comparé au FAMTX (9 versus 6 mois) [26]. Les données de tolérance et d'efficacité de l'étude REAL [31] montrent une équivalence entre le Cisplatine et l'Oxaliplatine, le 5FU et la Capécitabine. Les protocoles ECC, EOF et EOX peuvent remplacer le schéma ECF même si l'Oxaliplatine n'a pas obtenu l'AMM dans cette indication.
- L'association 5-FU et Cisplatine sous sa forme classique sur 5 jours [28] ou sous forme de l'association de LV5FU2-Cisplatine est largement utilisée. Une étude comparative rétrospective semble suggérer une équivalence d'efficacité et une meilleure tolérance du LV5FU2-Cisplatine par rapport au schéma classique [29].
- Le FOLFIRI testé dans l'essai de phase II randomisée FFCD 9803 (FOLFIRI vs LV5FU2-Cisplatine vs LV5FU2) est mieux toléré que le LV5FU2-Cisplatine ; les résultats en terme de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale était en faveur du FOLFIRI [32]. L'Irinotecan n'a cependant pas obtenu d'AMM dans cette indication.
- L'association Docetaxel-Cisplatine-5-FU (DCF) a obtenu l'AMM en Europe en première ligne des cancers gastriques métastasés. Cette association a été comparée en phase III au 5-FU-Cisplatine. Les résultats sont en faveur du bras DCF pour le taux de réponse, la survie sans récurrence, et la survie globale (10,2 mois versus 8,5 mois, $p=0,006$), au prix d'une toxicité hématologique plus importante [33]. L'association Docetaxel-5-FU continu semble comparable à l'association ECF [34]. Le Docetaxel associé à l'Epirubicine est une association intéressante d'après les résultats d'une étude de phase II (protocole Epitax) [43].
- La Capecitabine a obtenu son AMM dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique. Sa maniabilité a conduit certaines équipes à simplifier le protocole ECF en l'utilisant pour remplacer le 5FU continu [29,35,36].
- L'association 5-FU soit continu soit sous forme de LV5FU2 soit sous forme orale à la Mitomycine C peut

- représenter un protocole de 2^o ligne [37,38].
- Le FOLFOX donne des taux de réponse dépassant 30% [39,44]. L'oxaliplatine n'a pas d'AMM dans cette indication.

2.5. Indications thérapeutiques

Modifié le : 08/11/2007

2.5.1. Formes résécables malade opérable

REFERENCES :

- Le dossier du malade doit être discuté en RCP en pré-opératoire.
- La chimiothérapie péri-opératoire doit être proposée à tous les malades de stade supérieur à I. (**niveau de la recommandation : grade A**).
- La chimiothérapie utilisée peut être faite selon un schéma ECF (grade B) ou 5-FU cisplatine (grade B).
- La résection chirurgicale (**niveau de la recommandation : grade A**) et le curage ganglionnaire (**niveau de la recommandation : grade B**) doivent être proposée selon les modalités décrites ci-dessus.
- Une radiochimiothérapie postopératoire doit être proposée (**niveau de la recommandation : grade B**) aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie périopératoire ou non discutés en préopératoire:
 - s'il s'avère que le curage est D0 et que la tumeur est de stade supérieur à I.
 - si l'envahissement ganglionnaire est N2 ou N3 quel que soit le type de curage réalisé

ALTERNATIVES :

- Pour les formes superficielles T1 la mucoséctomie peut être discutée (**accord d'experts**)
- Le schéma de chimiothérapie retenu peut être un schéma ECC ou LV5FU2-cisplatine (**accord professionnel**)
- La chimiothérapie du protocole Mac Donald [20] peut être remplacée par un protocole LV5FU2 (**accord professionnel**)
- Pour les malades présentant un envahissement ganglionnaire N1 avec un curage ganglionnaire D1 ou D2 une radiochimiothérapie doit être discutée au cas par cas selon l'état général, nutritionnel du malade et son avis après information claire (accord d'experts).

ESSAIS :

- Essai TRACE (FFCD) : essai de phase II de radiochimiothérapie pré-opératoire ou post-opératoire (selon le choix de l'investigateur) avec Folfiri. Coordonnateur : P Michel
- Projet PETACC : essai de phase II randomisé de radiochimiothérapie préopératoire ou radiochimiothérapie post-opératoire avec 5FU, docétaxel et oxaliplatine (activation prévue 2008), préalables à un essai de phase III ayant comme bras de référence un schéma de chimiothérapie pré-opératoire (type MAGIC). Coordonnateur : E van Cutsem.

2.5.2. Formes non résécables malade opérable

2.5.2.1. Tumeur localement évoluée non métastatique

REFERENCES

Diagnostic de non résécabilité fait soit après une première laparotomie soit après bilan pré thérapeutique complet ou laparoscopie : chimiothérapie palliative de première ligne (ci-dessous) avec 2^o look en cas de réponse objective (accord d'experts).

Le choix de la chimiothérapie est fonction de l'âge et de l'état général du patient. L'administration des schémas qui ont obtenus l'AMM ou qui sont validés par des études de phase III doit être privilégiées. Les schémas suivant peuvent donc être proposés en première intention :

- ECF (**niveau de la recommandation : grade A**). La Capécitabine (Xéroda) peut remplacer le 5FU en perfusion

continu (29) : protocole ECC (**niveau de la recommandation : grade B**). L'oxaliplatine (protocole EOX) peut remplacer le cisplatine (29) (**niveau de la recommandation : grade B**) .

- DCF : la prescription de G-CSF est recommandée en raison de l'hématotoxicité potentielle de cette chimiothérapie, à réserver aux patients en bon état général (**niveau de la recommandation : grade B**).
- 5FU-Cisplatine (**niveau de la recommandation : grade B**)
- ALTERNATIVES :
- LV5FU2 (standard ou simplifié) chez les sujets âgés avec contre-indications aux autres schémas (accord professionnel)
- LV5FU2-cisplatine standard ou simplifié, à la place du 5FU-cisplatine classique sur 5 jours (accord professionnel)
- Le schéma FOLFOX peut être proposé hors essai dans des cas particuliers après validation de l'indication en RCP (**niveau de la recommandation : grade C**) .
- Le schéma FOLFIRI peut être proposé hors essai dans des cas particuliers après validation de l'indication en RCP (**niveau de la recommandation : grade C**).

ESSAI

Essai intergroupe FFCD-GERCOR-FNCLCC-AERO 03-07 : ECC (Epirubicine-Cisplatine-Capécitabine) puis FOLFIRI versus FOLFIRI puis ECC. Coordonnatrice : R Guimbaud.

2.5.2.2. Carcinose péritonéale

REFERENCE

Chimiothérapie palliative (Cf ci-dessus) (**niveau de la recommandation : grade B**)

ALTERNATIVE

La péritonectomie avec chimiohyperthermie intra péritonéale (CHIP) est à réserver aux centres experts. Cette procédure lourde et non encore standardisée est réservée à des malades très sélectionnés en bon état général, chez qui la carcinose est macroscopiquement résécable [41, 45].

2.5.2.3. Cancers incomplètement réséqués non métastatique (R1 ou R2)

Discuter une radiothérapie ou une radiochimiothérapie si l'état général le permet (OMS<3) sur des résidus macroscopiques clippés ou visibles sur le scanner postopératoire ou en fonction du compte rendu anatomopathologique pour les résidus microscopiques (avis d'expert).

2.5.3. Traitement des formes métastatiques

2.5.3.1. Tumeur primitive réséquée

REFERENCES

Chimiothérapie palliative (**niveau de la recommandation : grade B**) dès que l'état général est coté OMS< 3 dans le but d'améliorer la survie et la qualité de vie.

Le choix de la chimiothérapie est fonction de l'âge et de l'état général du patient. L'administration des schémas qui ont obtenus l'AMM ou qui sont validés par des études de phase III doit être privilégiées.

Les schémas suivant peuvent donc être proposés en première ligne :

- ECF (**niveau de la recommandation : grade A**). La Capécitabine (Xéloa) peut remplacer le 5FU en perfusion continu (29) : protocole ECC (grade B). L'oxaliplatine (protocole EOX) peut remplacer le cisplatine (29) (**niveau de la recommandation : grade B**).
- DCF : la prescription de G-CSF est recommandée en raison de l'hématotoxicité potentielle de cette chimiothérapie, à réserver aux patients en bon état général (**niveau de la recommandation : grade B**).
- 5FU-Cisplatine (**niveau de la recommandation : grade B**).

ALTERNATIVES

- LV5FU2 (standard ou simplifié) chez les sujets âgés avec contre-indications aux autres schémas (accord

- professionnel)
- LV5FU2-cisplatine standard ou simplifié, à la place du 5FU-cisplatine classique sur 5 jours (accord professionnel)
- Le schéma FOLFOX peut être proposé hors essai dans des cas particuliers après validation de l'indication en RCP (**niveau de la recommandation : grade C**).
- Le schéma FOLFIRI peut être proposé hors essai dans des cas particuliers après validation de l'indication en RCP (**niveau de la recommandation : grade C**).

La résection des métastases hépatiques doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état général et des données de l'imagerie qui doit comporter un scanner spiralé thoraco-abdominal. Elle ne doit être proposée que si les arguments radiologiques permettent d'espérer qu'elle soit complète (avis d'experts).

ESSAIS

Essai intergroupe FFCD-GERCOR-FNCLCC-AERO 0307 : ECC (Epirubicine-Cisplatine-Capécitabine) puis FOLFIRI versus FOLFIRI puis ECC. Coordinatrice : R Guimbaud.

2.5.3.2. Tumeur primitive non réséquée non symptomatique

REFERENCE

Chimiothérapie palliative (**niveau de la recommandation : grade B**) (cf. ci-dessus)

ALTERNATIVE

La résection de la tumeur primitive et des métastases doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état général et des données de l'imagerie qui doit comporter un scanner spiralé thoraco-abdominal (avis d'experts).

ESSAIS

Essai intergroupe FFCD-GERCOR-FNCLCC-AERO 03-07 : ECC (Epirubicine-Cisplatine-Capécitabine) puis FOLFIRI versus FOLFIRI puis ECC. Coordinatrice : R Guimbaud.

2.5.3.3. Tumeur primitive non réséquée et symptomatique

REFERENCE

Idem chapitre précédent et si maladie non résécable : Discussion d'une chirurgie palliative de la tumeur primitive avec préférence à la gastrectomie plutôt qu'aux dérivations sinon traitement symptomatique en utilisant la radiothérapie ou le plasma argon pour les hémorragies, les prothèses pour les obstructions (accord d'experts). Proposer une chimiothérapie palliative si les symptômes de la tumeur primitive sont amendés ou le permettent (**niveau de la recommandation : grade B**).

2.5.3.4. Progression sous chimiothérapie

REFERENCE

Aucune étude n'a été menée dans le but de prouver l'utilité d'une chimiothérapie de seconde ligne.

ALTERNATIVE

Le choix de la chimiothérapie se fera en fonction de l'âge et de l'état général du patient. Les schémas FOLFIRI, FOLFOX, Epirubicine-Docétaxel (EPITAX), l'association 5FU-Mitomycine C peuvent être proposés éventuellement (accord d'experts). Le principe est de choisir un traitement ne comportant pas les molécules utilisées en première ligne.

2.5.3.5. Malade non opérable

REFERENCE

Selon l'état général et l'état cardiologique proposer une radiochimiothérapie, une chimiothérapie palliative ou un traitement palliatif endoscopique (prothèse, plasma argon) (accord d'experts).

ALTERNATIVE

Les formes superficielles (UST1N0) doivent bénéficier d'une mucosectomie (avis d'experts).

2.5.3.6. Les linites gastriques

Les linites gastriques : le diagnostic de linite est macroscopique (paroi rigide épaisse blanchâtre) avec histologiquement des cellules indépendantes en bague à chaton au sein d'un stroma fibreux. L'extension est volontiers sous muqueuse dans la paroi gastrique, lymphophile et péritonéale mais rarement métastatique à distance. Il faut les distinguer des adénocarcinomes non linitiques à cellules indépendantes.

REFERENCE

- Chirurgie : la gastrectomie doit être totale avec analyses extemporanées des tranches de section oesophagiennes et duodénales (accord d'experts).
- Les indications de la chimiothérapie péri-opératoire et de la radiochimiothérapie adjuvante sont les mêmes, à stade égal, que pour les autres histologies.
- En l'absence d'inclusion dans un essai, les formes métastatiques doivent être traitées de façon préférentielle par ECF (ou ECC ou EOX) qui s'est avéré le traitement le plus efficace sur cette histologie.

ALTERNATIVE

Bilan pré-opératoire : réaliser une échoendoscopie pour préciser l'extension en surface ainsi que vers l'œsophage et le duodénum (avis d'experts).

ESSAIS

Observatoire FFCD d'observatoire d'une cohorte prospective de malades qui auraient un traitement palliatif ou adjuvant standardisé. Coodonnateur : M. Ducreux

2.6. Surveillance

Modifié le : 08/11/2007

Après chirurgie curative, dans deux grandes séries [41, 42] le site de récurrence après résection R0 était locorégional dans 20 % des cas, péritonéal dans 34% des cas, à distance dans 26% des cas et multiple dans 20% des cas. En analyse multivariée les deux facteurs de risque principaux sont l'envahissement ganglionnaire et l'atteinte de la séreuse. La littérature ne permet pas de préconiser la surveillance par marqueurs tumoraux mais il faut noter qu'aucune étude de puissance suffisante ne s'est intéressée à l'influence de cette surveillance sur la survie. Peu de travaux ont été publiés sur la surveillance clinique, biologique et radiologique des patients traités pour un cancer de l'estomac. Aucune étude n'a démontré l'impact sur la survie d'un protocole de surveillance (études non randomisées). Inversement aucune étude n'a démontré l'inefficacité de la surveillance. Ne doivent être surveillés que les malades qui sont supposés pouvoir supporter un traitement efficace de la récurrence (chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie).

2.6.1. Surveillance post-thérapeutique après traitement curatif

REFERENCE (accord d'experts).

- Pas de surveillance spécifique
- Si gastrectomie totale : Vitamine B12 1mg IM/3 à 12 mois +/- Folates
- Si splénectomie :
 - Vaccinations Pneumo 23 (si pas réalisé en préopératoire) avec rappel tous les 5 ans, Méningococcique

A +C avec rappel tous les 3 ans.

- Antibioprophylaxie par OracillineR 1 comprimé à 1M UI matin et soir le plus longtemps possible et au moins 2 ans. Pas d'antibioprophylaxie recommandée pour les malades allergiques aux Béta-lactamines. Conseils classiques aux splénectomisés (antibioprophylaxie avant soins dentaires, consultation rapide en cas de fièvre, carte de splénectomisé ...)

ALTERNATIVE (accord d'experts)

- Examen clinique tous les 6 mois pendant 5 ans puis une fois par an comportant la recherche de signes de récurrence potentielle et de signes de dénutrition qui peuvent imposer un avis spécialisé.
- Si splénectomie vaccination contre Haemophilus Influenzae (si pas réalisé en préopératoire) avec rappel tous les 3 ans et contre la grippe tous les ans.
- Bilan biologique : la possibilité d'anémie post-gastrectomie totale justifie la surveillance de la numération formule une fois par an.
- Une échographie abdominale tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans et un cliché thoracique de face tous les ans pendant 3 ans. Ces 2 dernières propositions peuvent être remplacées par un Scanner spiralé thoraco-abdominal tous les 6 mois pendant 3 ans puis surveillance clinique et échographie abdominale comme décrit ci-dessus.
- En cas de gastrectomie partielle la surveillance endoscopique du moignon gastrique n'est logique qu'après 10 à 15 ans.
- Surveillance des récurrences péri-anastomotiques (après gastrectomie totale) par échoendoscopie chez des malades très sélectionnés à haut risque de récurrence anastomotique (ex : marge envahie et traitée par radiothérapie).

2.6.2. Après traitement palliatif

Pas de recommandations de surveillance. Le suivi doit s'adapter aux signes cliniques.

REMERCIEMENTS AUX RELECTEURS : L Bedenne, O Bouché, M. Ducreux, JL Legoux, P Rat.

2.7. Annexes

Modifié le : 06/11/2008

2.7.1. Tableau 1 : Classifications histologiques des adénocarcinomes gastriques

Classification OMS 2000 :

Type Histologique

- Adénocarcinome tubuleux
- Adénocarcinome papillaire
- Adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux)
- Adénocarcinome à cellules indépendantes (cellules en bague à chaton)
- Carcinome adéno-squameux
- Carcinome épidermoïde
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome indifférencié

Degré de différenciation

- Bien différencié
- Moyennement différencié
- Peu différencié

Classification de Lauren :

- Intestinal
- Diffus
- Mixte ou inclassable

[Retour](#)

2.7.2. Protocoles thérapeutiques (chimiothérapie - radiothérapie)

ECF [25]

Epirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Cisplatine 60 mg/m² J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g NaCl + 2g KCL + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

-post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g NaCl + 2g KCL + 1 amp gluconate de calcium à passer en 3 heures

5FU 200 mg/m²/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 semaines

Traitement reproduit tous les 21 jours.

ECC [46]

Epirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Cisplatine 60 mg/m² J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g NaCl + 2g KCL + 1g sulfate de Magnésium à passer en 3 heures

-post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g NaCl + 2g KCL + 1 amp gluconate de calcium à passer en 3 heures

Capécitabine 625 mg/m² x 2 par jour per os de J2 à J21

Traitement reproduit tous les 21 jours.

EOX [46]

Epirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Oxaliplatine 130 mg/m² J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5%

Capécitabine 625 mg/m² x 2 par jour per os de J2 à J15

Traitement reproduit tous les 21 jours.

EOF [46]

Epirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Oxaliplatine 130 mg/m² J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5%

5FU 200 mg/m²/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 semaines

Traitement reproduit tous les 21 jours.

DCF [47]

Docétaxel 75 mg/m² à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0.9%

Cisplatine 75 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g NaCl + 2g KCL + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

-post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g Nacl + 2g KCL + 1 amp gluconate de calcium à passer en 3 heures

5FU 750 mg/m²/j en IV continu sur diffuseur portable de J1 à J5
Traitement reproduit tous les 21 jours.

Epirubicine-Taxotère (EPITAX) [43]

Epirubicine 60 mg/m² à J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0.9%.
Docétaxel 75 mg/m² à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0.9%

Traitement reproduit tous les 21 jours.

LV5FU2 [32]

Acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml de G5% à J1.
Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G5% à J1.
5FU 1200 mg/m² en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.
A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

LV5FU2-Cisplatine [29]

Cisplatine 50 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0.9%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g Nacl + 2g KCL + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

-post-hydratation : 1 litre de glucosé à 5% + 4g Nacl + 2g KCL + 1 amp gluconate de calcium à passer en 3 heures

Acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml de G5% à J1.

Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G5% à J1.

5FU 1200 mg/m² en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.

A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

5FU-Cisplatine [28]

5FU 800 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable.

Cisplatine 100 mg/m² en 1h à J2

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

-pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5% + 4g Nacl/litre + 2g KCL/litre + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures

-post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5% + 4g Nacl/litre + 2g KCL/litre+ 1 amp gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 28 jours.

FOLFOX4 [48]

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y de l'acide.folinique à J1 + LV5FU2

Traitement reproduit tous les 14 jours.

FOLFIRI [32]

Irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5% en Y de l'acide folinique à J1
+ **LV5FU2 simplifié** :

acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5%.

Rincer puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5%

puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5% sur diffuseur portable.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

LV5FU2 simplifié + Mitomycine C [49]

Mitomycine C 7 mg/m² en 15 min en 15 minutes à J1 + LV5FU2 simplifié

Traitement reproduit tous les 28 jours pour la Mitomycine C, tous les 14 jours pour le LV5FU2 simplifié.

5FU continu + Mitomycine C [27]

Mitomycine C 8 mg/m² en 15 minutes à J1

5FU 250 mg/m²/j en perfusion continue 7 semaines sur 8, sur diffuseur portable.

Traitement reproduit toutes les 8 semaines

Radiochimiothérapie post-opératoire [20]

FUFOL faible : 5FU 425 mg/m² + acide folinique 20 mg/m²/j de J1 à J5

Puis 45 Gy (1,8 Gy/j) associés à 2 cycles de FUFOL faible modifié (5FU 400 mg/m²/j

et acide folinique 20 mg/m²/j) pendant les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie.

Un mois après la fin de la radiochimiothérapie : 2 cycles de FUFOL faible standard espacés d'un mois.

Les 5 cycles de FUFOL peuvent être remplacés par 9 cures de LV5FU2.

Chapitre : 2

Cancer de l'estomac

Référence bibliographique

1. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F. et al. Incidence et mortalité des cancers en France sur la période 1978-200. Rev Epidemiol Santé Publique 2003 ; 51 :3-30
2. Fayçal J, Bessagnet C, Nousbaum JB, Cauvin JM, Cholet F, Bideau K et al. Epidémiologie et survie à long terme des adénocarcinomes gastriques dans le Finistère entre 1984 et 1995. Gastroenterol Clin Biol 2005;29:23-32.
3. Andriulli A, Recchia S, De Angelis C, Mazzucco D, Berti E, Arrigoni A et al. Endoscopic evaluation of patients with biopsy negative gastric linitis plastica. Gastrointest Endosc 1990; 36: 611-4
4. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM et al. Familial gastric cancer overview and guidelines for management. J Med Genet 1999;36:873-80.
5. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F et al. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. Surgery 2001;130:612-7
6. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. Ann Surg 1989; 209:162-8
7. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer : five year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg 1999; 230: 170-8.
8. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ and the Dutch Gastric cancer group. Extended lymph node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 1999; 340: 908-14
9. Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, Bottcher K, Roder JD, Muller J et al. Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastroc cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. Br J Surg 1996; 83: 1144-7
10. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. Lancet 1996; 347: 995-9.
11. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V et al. Patient survival after D1 and D2 resection for gastric cancer: long term results of the Medical Research Council (MRC) randomized surgical trial. Br J Cancer 1999; 79: 1522-30
12. Hartgrink HH, Van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit ? Final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. J Clin Oncol 2004; 22: (11): 2069-77.
13. McCulloch P, Eidi Niita M, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ et al. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. Br J Surg 2005; 92: 5-13.
14. Bunt AM, Hermans J, Boon MC et al. Evaluation of the extent of lymphadenectomy in a randomized trial of western-versus Japanese surgery in gastric cancer. J Clin Oncol 1994; 12: 417-22.
15. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebecchi F, Mineccia M et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. Eur J Surg Oncol 2004;30:303-8
16. Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicholson M et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer N Engl J Med 2006; 355:11-20

Thésaurus National de Cancérologie

Version :09/12/2007

17. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trial. J Clin Oncol 1993; 11: 1441-7
18. Pignon JP, Ducreux M, Rougier P. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a critical reappraisal. J Clin Oncol 1994; 12: 877-8
19. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. Eur J Cancer 1999; 35: 1059-64
20. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345: 725-33
21. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T; Southwest Oncology Group and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of under treatment. Ann Surg Oncol 2002;9: 278-86.
22. Dahan L, Atlan D, Bouche O, Mitry E, Ries P, Artru P et al. Postoperative radiochemotherapy after surgical resection of adenocarcinoma of the stomach : can we reduce the toxic effects of Mac Donald regimen by using LV5FU2 ? Gastroenterol Clin Biol 2005; 29:11-5
23. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, Martenson JA, Minsky B, Willet C et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implantation. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002; 52:283-93.
24. Caudry M, Ratoanina JL, Escarmant P, Maire JP. Les volumes cibles de la radiothérapie des adénocarcinomes gastriques. Cancer/radiother 2001 ; 5 : 523-33.
25. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997;15:261-7
26. Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P et al. Long-term survival after Epirubicin, Cisplatin and Fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. Br J Cancer 1999; 80: 269-72.
27. Ross P, Nicholson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 2002; 20:1996-2004
28. Rougier Ph, Ducreux M, Majhoubi M, Pignon JP, Belleqih S, Oliviera J et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. Eur J Cancer 1994; 30: 1263-9
29. Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC et al. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and Cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. Ann Oncol 2004 ; 15 (5) : 765-9.
30. Ychou M., Pignon P., Lasser P., Conroy T., Bouché O., Boige V., Segol P., Bedenne L., Saint-Aubert B., Rougier P. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil and cisplatin versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus: FNLCC 94012-FFCD9703 trial. J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings; 24:4026
31. Cunningham D, Rao S., Starling N., Iveson T., Nicolson M., Coxon F., Middleton G., Daniel F., Oates J., Norman AR. Randomised multicentre phase III study comparing Capecitabine with Fluorouracil and Oxaliplatin with Cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer: the REAL 2 trial. J Clin



- Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings; 24: 4017
32. Bouché O, Raoul JF, Bonnetain F, Giovannini M, Etienne PL, Lledo G et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. J Clin Oncol. 2004;22:4319-28.
 33. Moiseyenko V, Ajani JA, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni M et al. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC) . Proc Am Soc Clin Oncol 2005;24:4002a
 34. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, Kingreen D, Henneser D, Micheel S et al. Docetaxel and Continuous -Infusion Fluorouracil Versus Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil for Advanced Gastric Adenocarcinoma: A Randomized Phase II Study. J Clin Oncol. 2005;23:494-501.
 35. Shin D, Cho E, Lee WK et al. A phase II trial of Epirubicin, Cisplatin and Capecitabine combinaison chemotherapy for previously untreated advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 1318a.
 36. Cho EK, Lee WK, Im SA, Lee SN, Park SH, Bang SM, Shin DB, Lee JH. Epirubicin, Cisplatin and Capecitabine in first-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 4074 a.
 37. Wöhrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. Ann Oncol 2004; 15: 1585-1595.
 38. Shah MA, Schwartz GK. Treatment of metastatic oesophagus and gastric cancer. Semin Oncol 2004; 31:574-587.
 39. De Vita F, Orditura M, Matano E, Bianco R, Carlomagno C, Infusino S et al A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. Br J Cancer 2005; 92: 1644-9 40) Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. Arch Surg 2004;139:20-6.
 40. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. Hepatogastroenterology 1994;41 124-9
 41. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. Br J Surg 2000 ;87 :236-42
 42. Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. Br J Surg 2000 ;87 :353-7
 43. Nguyen, C Rebischung, J Van Ongeval, M Flesch, M Bennamoun, T André, M Ychou, E Gamelin, E Carola, C Louvet. Epirubicin-docetaxel in advanced gastric cancer : two phases II studies as first line treatment. Bull Cancer 2006, 93(1); E1-6.
 44. Al-Batran S., Hartmann J., Probst S., Hofheinz R., Stoeilmacher J., Schmalenberg H., Hollerbach S., Schuch G., Homann N., Jäger E. A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP) Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings 24 : 4016

45. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. Arch Surg 2004;139:20-6.
46. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. Br J Cancer. 2005;92:1976-83.
47. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol. 2006;24:4991-7
48. Louvet C, André T, Tigaud JM et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. J Clin Oncol. 2002;20:4543-8.
49. Seitz JF, Perrier H, Giovannini M et al. 5-Fluorouracil, high-dose folinic acid and mitomycin C combination chemotherapy in previously treated patients with advanced colorectal carcinoma. J Chemother.;10:258-65